

**BEST AVAILABLE COPY****PATENT ABSTRACTS OF JAPAN**

(11)Publication number : 58-041887

(43)Date of publication of application : 11.03.1983

(51)Int.Cl. C07D501/46  
A61K 31/545

(21)Application number : 57-136579 (71)Applicant : FUJISAWA PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 04.08.1982 (72)Inventor : TERACHI TSUTOMU  
SAKANE KAZUO  
GOTO JIRO

(30)Priority

Priority number : 81 294291 Priority date : 19.08.1981 Priority country : US  
81 330465 14.12.1981 US

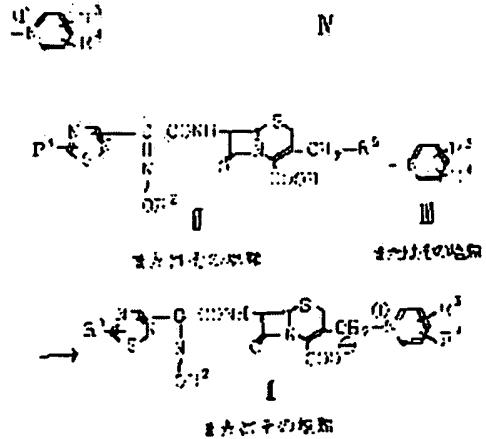
(54) NOVEL CEPHEM COMPOUND, ITS PREPARATION AND PREVENTIVE OR REMEDY FOR MICROBISM

(57)Abstract:

NEW MATERIAL:A compound of formula I (R<sub>1</sub> is amino, protected amino; R<sub>2</sub> is lower alkyl, carboxy(lower)alkyl, lower alkenyl; R<sub>3</sub> is amino, lower alkanoylamino, lower alkyl; R<sub>4</sub> is H, lower alkyl)and its salt.

EXAMPLE: 7-[2-Methoxyimino-2-( 5-amino-1, 2, 4-thiadiazol-3-yl )acetamide]-3-( 3- formamide-1-pyridiniomethyl)-3-cephem-4-carboxylate.

USE: Preventive or remedy for microbisms: it inhibits proliferation of microorganisms including gram-positive and -negative bacteria.

PREPARATION: The reaction of a compound of formula II (R<sub>5</sub> is group of formula IV) or its salt with another compound of formula III or its salt gives the objective compound of formula I.

---

**LEGAL STATUS**

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A)

昭58—41887

⑫ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 501/46  
A 61 K 31/545

識別記号  
A D Z

序内整理番号  
7169—4C

⑬ 公開 昭和58年(1983)3月11日

発明の数 3  
審査請求 未請求

(全 14 頁)

⑭ 新規セフエム化合物およびその製造法、並びに細菌感染症予防・治療剤

大阪府豊能郡豊能町光風台 6—  
20—6

⑮ 特 願 昭57—136579

坂根和夫  
尼崎市東園田町 6—60—5

⑯ 出 願 昭57(1982)8月4日

後藤二郎  
吹田市桜切山21A—401

優先権主張 ⑰ 1981年8月19日 ⑲ 米国(US)

⑳ 294291  
㉑ 1981年12月14日 ⑲ 米国(US)

㉒ 330465  
㉓ 代 理 人 弁理士 青木高

㉔ 発明者 寺地務

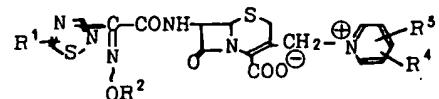
明細書

1. 発明の名称

新規セフエム化合物およびその製造法、並びに細菌感染症予防・治療剤

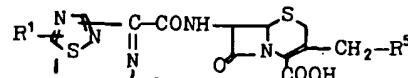
2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



(式中、R<sup>1</sup>はアミノまたは保護されたアミノ、R<sup>2</sup>は低級アルキル、カルボキシ(低級)アルキル、低級アルケニル、低級アルキニルまたはシクロ(低級)アルケニル、R<sup>3</sup>はアミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルキル、ヒドロキシ(低級)アルキル、カルボキシ、クロル、低級アルカノイル、ヒドロキシイミノ(低級)アルキル、オキサロアミノまたは低級アルカノイルアミノ(低級)アルキル、R<sup>4</sup>は水素または低級アルキルをそれぞれ意味する)で示される基により置換されうる基をそれぞれ意味する)で示される新規セフエム化合物およびその塩類。

(2) (a) 一般式

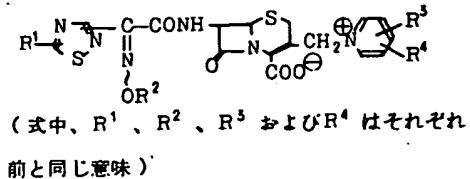


(式中、R<sup>1</sup>はアミノまたは保護されたアミノ、R<sup>2</sup>は低級アルキル、カルボキシ(低級)アルキル、低級アルケニル、低級アルキニルまたはシクロ(低級)アルケニル、R<sup>5</sup>は式  $\text{--N}^{\oplus}(\text{R}^3)\text{R}^4$   
(式中、R<sup>3</sup>はアミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルキル、ヒドロキシ(低級)アルキル、カルボキシ、クロル、低級アルカノイル、ヒドロキシイミノ(低級)アルキル、オキサロアミノまたは低級アルカノイルアミノ(低級)アルキル、R<sup>4</sup>は水素または低級アルキルをそれぞれ意味する)で示される基により置換されうる基をそれぞれ意味する)で示される化合物またはその塩類に、一般式

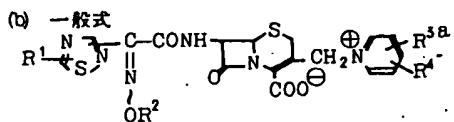


(式中、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれ前と同じ意味)

で示される化合物またはその塩類を作用させて一般式

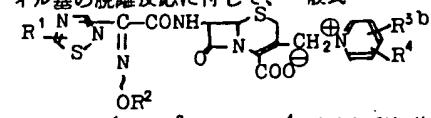


で示される新規セフエム化合物またはその塩類を得るか、または



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれ前と同じ意味、R<sup>5a</sup>は低級アルカノイルアミノをそれぞれ意味する)

で示される化合物またはその塩類を低級アルカノイル基の脱離反応に付して、一般式



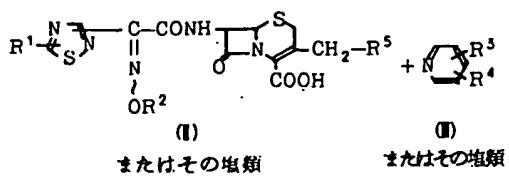
(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれ前と同じ意味、R<sup>5b</sup>はアミノをそれぞれ意味する)

で示される化合物またはその塩類を得ることを特徴とする新規セフエム化合物またはその塩類の製

(式中、R<sup>1</sup>はアミノまたは保護されたアミノ、R<sup>2</sup>は低級アルキル、カルボキシ(低級)アルキル、低級アルケニル、低級アルキニルまたはシクロ(低級)アルケニル、R<sup>3</sup>はアミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルキル、ヒドロキシ(低級)アルキル、カルボキシ、クロル、低級アルカノイル、ヒドロキシイミノ(低級)アルキル、オキサロアミノまたは低級アルカノイルアミノ(低級)アルキル、R<sup>4</sup>は水素または低級アルキルをそれぞれ意味する)で示される新規セフエム化合物、その塩類、それらの製造法、並びにそれらを有効成分とする細菌感染症予防・治療剤に関するものである。

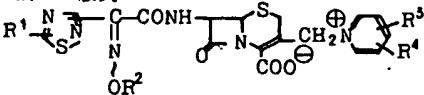
本発明によれば、新規セフエム化合物(I)は以下に説明する方法により製造することができる。

#### 方法1



造法。

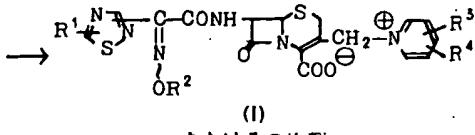
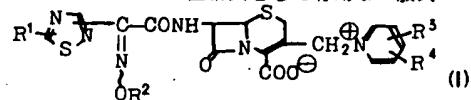
#### (3) 一般式



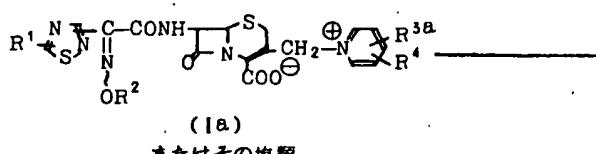
(式中、R<sup>1</sup>はアミノまたは保護されたアミノ、R<sup>2</sup>は低級アルキル、カルボキシ(低級)アルキル、低級アルケニル、低級アルキニルまたはシクロ(低級)アルケニル、R<sup>3</sup>はアミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルキル、ヒドロキシ(低級)アルキル、カルボキシ、クロル、低級アルカノイル、ヒドロキシイミノ(低級)アルキル、オキサロアミノまたは低級アルカノイルアミノ(低級)アルキル、R<sup>4</sup>は水素または低級アルキルをそれぞれ意味する)で示される新規セフエム化合物およびその塩類を有効成分とする細菌感染症予防・治療剤。

#### 3. 発明の詳細な説明

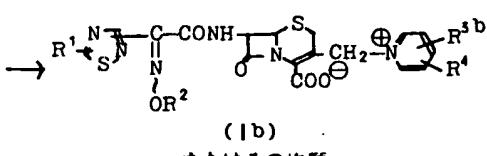
この発明は、抗菌性物質として有用な一般式



#### 方法2

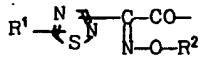


#### 低級アルカノイル基の脱離

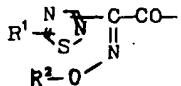


(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれ前と同じ意味、R<sup>5</sup>は式  $\text{---N}^{\oplus}\text{---R}^3\text{---R}^4$  (式中、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれ前と同じ意味)で示される基により置換される基、R<sup>5a</sup>は低級アルカノイルアミノ、R<sup>5b</sup>はアミノをそれぞれ意味する)

目的化合物(1)、(1a)および(1b)、ならびに原料化合物(1)については、該目的化合物および原料化合物にはシン異性体、アンチ異性体およびそれらの混合物が含まれるものとする。例えば、目的化合物(1)についていえば、シン異性体は式：



[式中、 $R^1$  および  $R^2$  は前と同じ意味] で示される部分構造を有する幾何異性体を意味し、アンチ異性体は式：



(式中、 $R^1$  および  $R^2$  は前と同じ意味) で示される部分構造を有する他の幾何異性体を意味する。

前記のその他の化合物に関しても、それらのシンおよびアンチ異性体は、化合物(1)について説明したシン異性体およびアンチ異性体と同様の幾何異性体をいう。

目的化合物(1)の好ましい塩類は慣用の無毒

少なくとも1個有していてもよいアル(低級)アルキル等のような信用の保護基によって置換されたアミノ基を含む。

「アシルアミノ」および「アシルオキシ」における好ましいアシル部分は、カルバモイル、脂肪族アシル基および芳香族環もしくは複素環を含むアシル基を含んでいてもよい。前記アシルの好ましい例としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、オキサリル、サクシニル、ピバロイル等の低級アルカノイル；例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、1-シクロプロピルエトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、セブトキシカルボニル、ベンチルオキシカルボニル、ヘキシリオキシカルボニル等の炭素原子2～7個を有する低級アルコキシカルボニル；例えばベンゼンスルホニル、トリル等のアレーンスルホニル；例えばベンゾイル、トルオイル、キシロイル、ナフトイル、フタロイル、インダンカルボ

性塩であり、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩等のような金属塩、アンモニウム塩、例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシリルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩、例えば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ギ酸塩、トルエンスルホン酸塩等の有機酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨーハイド酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、または例えばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等のアミノ酸との塩等が含まれる。

この明細書の前述の記載および以下の記載において、この発明の範囲内に包含される種々の定義の好ましい例と説明とを以下詳細に述べる。

「低級」とは特別の指示がなければ、炭素原子1～6個を意味する。

好みしい「保護されたアミノ」は、アシルアミノもしくは、例えばベンジル、トリチル等の置換基を

ニル等のアロイル；例えはフェニルアセチル、フェニルプロピオニル等のアル（低級）アルカノイル；例えはベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等のアル（低級）アルコキシカルボニル等が挙げられる。前記アシル部分はハロゲン（塩素、臭素、フッ素およびヨー素）、低級アルカノイル等のような少なくとも1個の適当な置換基で置換されていてもよい。

置換基を有する好ましいアルキルとしては低級アルカノイル(低級)アルカノイル(例えばアセトアセチル、アセトプロピオニル等)が挙げられる。適当な「低級アルキル」およびカルボキシ(低級)アルキル、ヒドロキシ(低級)アルキル、ヒドロキシイミノ(低級)アルキルおよび低級アルカノイルアミノ(低級)アルキルの「低級アルキル」部分は1~6個の炭素原子を有するアルキルであり、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、セーブチル、ペンチル、セーペンチル、ヘキシル等がその例として挙げられるが、好ましくは炭素原子1~4個を有するアル

けた「低級アルカノイル」が挙げられる。

好適な  $R^5$  としては、前記のアシルオキシ、ハロゲン（例えは、クロル、フルオロ、ブロムまたはヨード）、アジド等の酸残基が挙げられる。

目的化合物(I)の好ましい具体例は、 $R^1$  がアミノ、 $R^2$  が低級アルキル、カルボキシ（低級）アルキル、低級アルケニル、低級アルキニルまたはシクロ（低級）アルケニル、 $R^3$  がアミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルキル、ヒドロキシ（低級）アルキル、カルボキシ、クロル、低級アルカノイル、ヒドロキシイミノ（低級）アルキル、カルボキシカルバモイルまたは低級アルカノイルアミノ（低級）アルキル、 $R^4$  が水素または低級アルキルである化合物である。

この発明の目的化合物の製造法を以下詳細に説明する。

#### 方法1

目的化合物(I)またはその塩類は、化合物(I')またはその塩類に化合物(I)またはその塩類を作用させることにより製造することができる

キルである。

適当な「低級アルケニル」は炭素原子2~6個を有するものであり、ビニル、アリル、イソプロペニル、1-アプロベニル、2-アプロテニル、3-アプロテニル等が含まれるが、好ましくは炭素原子2~4個を有するものである。

適当な「低級アルキニル」は炭素原子2~6個を有するものであり、エチニル、2-ブロピニル、2-ブチニル、3-ベンチニル、3-ヘキシニル等がその例として挙げられるが、好ましくは炭素原子2~4個を有するものである。

適当な「シクロ（低級）アルケニル」は炭素原子3~6個を有するものであり、シクロブロペニル、シクロブチニル、シクロベンテニル、シクロヘキセニル等が含まれるが、好ましくは炭素原子5~6個を有するものである。

好適な「低級アルカノイル」および「低級アルカノイルアミノ」および「低級アルカノイルアミノ（低級）アルキル」における「低級アルカノイル」部分としては、前記アシル基の例示として挙

る。

化合物(I)および(I')の好ましい塩類としては、化合物(I)について例示したものと同じものを使用することができる。

この反応は通常、水、リン酸緩衝液、アセトン、クロロホルム、アセトニトリル、ニトロベンゼン、塩化メチレン、塩化エチレン、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、エーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシドのような溶媒中で行なわれ、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればその他のどのような溶媒中でも行なうことができるが、強い極性溶媒中で行なうことが望ましい。これらの溶媒中、親水性溶媒は水と混合して使用してもよい。この反応は中性溶媒中で行なうことが望ましい。化合物(I)を遊離の形で使用する場合、この反応は例えば、アルカリ金属水酸化物、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩のような無機塩基、トリアルキルアミンのような有機塩基等の塩基の存在下に行なうことが望ましい。反応温度は特に

限定されず、反応は通常、常温、加温下ないしは加熱下に行なわれる。この反応は好ましくは例えは、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等のアルカリ金属ハロゲン化物、チオシアノ酸ナトリウム、チオシアノ酸カリウム等のチオシアノ酸アルカリ金属塩等の存在下に行なわれる。

#### 方法2

目的化合物(I')またはその塩類は、化合物(I'')またはその塩類を低級アルカノイル基の脱離反応に付すことにより製造することができる。

化合物(I'')および(I')の好ましい塩類としては、化合物(I)について例示したものと同じものを使用することができる。

この脱離反応は加水分解；化合物(I'')をイミノハロゲン化剤と反応させ、次いでイミノエーテル化剤と反応させ、必要に応じて生成物を加水分解処理に付す方法等のよう慣用の方法により行なわれる。加水分解には酸、塩基等を用いる方法を使用することができる。

これらの方法中、酸を用いる加水分解は、好適

な方法の1つであり、適当な酸としては有機酸または無機酸、例えばギ酸、トリフルオロ酢酸、ベンゼンスルホン酸、D-トルエンスルホン酸、塩酸等が挙げられるが、好ましい酸は例えばギ酸、トリフルオロ酢酸、塩酸等である。酸による脱離反応を行なう場合には、反応を溶媒の存在下に行なっても、溶媒を用いずに行なってもよい。好適な溶媒は慣用の有機溶媒、水またはそれらの混合物である。トリフルオロ酢酸を用いる場合には、脱離反応をアニソールの存在下に行なうことが望ましい。

塩基による加水分解に用いる好適な塩基としては例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等のアルカリ金属

もしくは外用投与に適した有機もしくは無機、固体または液体の賦形剤を混和した製剤の形で使用される。このような製剤としては、カプセル、錠剤、顆粒剤、軟膏、坐剤等の固体状製剤、または溶液剤、懸濁剤もしくは乳剤等の液剤がある。さらに所望により前記製剤中に補助剤、安定剤、湿潤剤もしくは乳化剤、緩衝剤、その他の慣用添加剤等を含有させることもできる。

有効化合物の投与量は患者の年令および症状に応じても変動するが、この発明の化合物の平均的な1回の投与量としては、約50mg、100mg、250mgおよび500mgの量が多く、の病原菌により誘起される感染症の治療に有効である。一般に日用量としては1日ないし約1000mg或はそれ以上の量が投与されうる。

次に目的化合物(I)の有用性を示すためにこの発明に係る代表的化合物の抗菌活性に関する試験データを示す。

#### 試験方法

試験管内抗菌活性を下記の寒天平板希釈法によ

酢酸塩等のような無機塩基、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン等のトリアルキルアミン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等のような有機塩基が挙げられる。塩基を用いる加水分解はしばしば水、慣用の有機溶媒もしくはこれらの混合物中で行なわれる。

反応温度は特に限定されないが、通常冷却下、室温ないしけ若干加熱する程度の温和な条件下に行なうことが望ましい。

このように前記方法1および2に従って得られた化合物は、慣用の方法によって医薬として許容される塩類にすることができる。

この発明の目的化合物(I)は高い抗菌活性を示し、グラム陽性およびグラム陰性病原菌を含む多数の微生物の増殖を抑制する。

目的化合物(I)を医薬として用いる場合は、医薬上許容される塩の形で用いてもよい。

この発明のセフェム化合物(I)またはその塩類は、治療を目的として投与されるに際し、この化合物に医薬として許容しうる媒体、例えば経口、非経

って求めた。

トリプチケース・ソイ・プロス(菌数 $10^8$ 個/ $mL$ )中で一夜培養した各試験菌株の一白金耳をハート・インフュージョン・アガード(HI-寒天)に接種した。この培地には抗生物質が各濃度で含まれており、37℃で20時間培養した後最低発育阻止濃度(MIC)を測定した。(単位: $\mu g/mL$ )

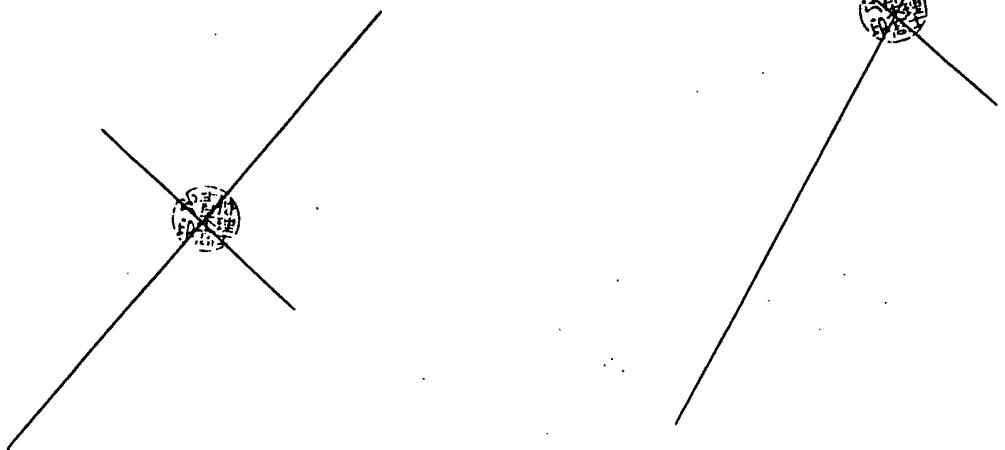
#### 試験化合物

- (1) 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(3,5-ジメチル-1-ビリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン異性体)。
- (2) 7-[2-アリルオキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(3,4-ジメチル-1-ビリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン異性体)。

試験結果M.I.C( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )

試験菌	試験化合物	
	(1)	(2)
エシェリッヒア・コリ 31 (Escherichia coli)	0.10	0.05
クレブシラ・ニューモニア 12 (Klebsiella pneumoniae)	0.10	0.20

以下、この発明を製造例および実施例により説明する。

製造例

7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]セファロスボラン酸(シン異性体)に酢酸ナトリウムを常法により反応させて、7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]セファロスボラン酸のナトリウム塩(シン異性体)を得る。

mp 185~190°C (分解)

IR(ヌジョール): 3150, 1765, 1745, 1670,

1550, 1400, 1355, 1290, 1250, 1055  $\text{cm}^{-1}$

実施例1

3-ホルムアミドビリジン(5.1 g)、ヨウ化ナトリウム(3.6 g)、磷酸(1.24 g)、水(6 ml)およびアセトニトリル(18 ml)の混合物を攪拌しながら65~70°Cに加熱し、これに7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]セファロスボラン酸のナトリウム塩(シン異

性体)(1.0 g)を加える。混合物を70~72

°Cで1.5時間攪拌し、水(50 ml)で希釈する。

水溶液を冷却し、6N塩酸でpHを3とし、水を加えて200 mlに希釈する。水溶液をクロロホルムおよびエタノール(2:1)の混合溶媒(150 ml)で5回洗浄し、減圧下に300 mlに濃縮する。

不溶物を除去し、汎液を非イオン性吸着樹脂"ダイアイオンHP20"(登録商標:三菱化成工業(株)製)(300 ml)でカラムクロマトグラフィーに付す。カラムを水で洗浄後、10%水性メタノールで溶出する。目的化合物を含む溶出液を合し、減圧下にメタノールを留去し、凍結乾燥して、

7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(3-ホルムアミド-1-ビリジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレート(シン異性体)(5.20 g)を得る。

mp. 158~163°C (分解)。

IR(ヌジョール): 3400~3100, 1770, 1670, 1600, 1530  $\text{cm}^{-1}$

NMR( $D_2O$ ,  $\delta$ ): 3.20 および 3.73 (2H, ABq,  $J=18Hz$ ), 4.03 (3H, s), 5.28 (1H, d,  $J=5Hz$ ), 5.50 および 5.67 (2H, ABq,  $J=14Hz$ ), 5.88 (1H, d,  $J=5Hz$ ), 7.9~8.2 (1H, m), 8.3~8.6 (1H, m), 8.45 (1H, s), 8.6~8.8 (1H, m), 9.5 (1H, m)

実施例2

7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド)-3-(3-ホルムアミド-1-ピリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン異性体)(4.48g)のメタノール(45ml)懸濁液に濃塩酸(1.7ml)を加え、混合物を7.5分間攪拌する。溶媒を留去し、残渣をアセトン中で得られた粉末を水(100ml)に懸濁し、炭酸水素ナトリウムの水溶液でpHを4~5にし、非イオン性吸着樹脂“ダイアイオンHP-20”(登録商標:三菱化成工業(株)製)(135ml)でカラムクロマトグラフィーに付す。カラムを水で洗浄した後、1.5%水性イソプロピルアルコール(1.4:8g)、水(7.3ml)およびアセトニトリル(2.2.4ml)の混合物を1時間7.2~7.6°Cで攪拌する。反応混合物に水を加えて300mlに希釈し、6N塩酸でpHを3とし酢酸エチルで洗浄する。水溶液を分離し、非イオン性吸着樹脂“ダイアイオンHP-20”(360ml)でカラムクロマトグラフィーに付す。カラムを水で洗浄した後、2.5%水性メタノールで溶出し、目的化合物を含む溶出液を合し、減圧下で20mlにまで濃縮する。水溶液にN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)を加えて混合し、それを攪拌下、アセトン(470ml)に加える。生ずる沈殿を沪過し、アセトンで洗浄し、乾燥する。沈殿を水(80ml)に溶解し、酸性アルミナ(2.2.5g)を通して、凍結乾燥して、7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド)-3-(3-メチル-1-ピリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン異性体)(4.81g)を得る。

mp 150~154°C(分解)。

ルで溶出し、目的物を含む溶出液を合し、減圧下にイソプロピルアルコールを留去し、凍結乾燥して7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド)-3-(3-アミノ-1-ピリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン異性体)(3.10g)を得る。mp 177~182°C(分解)。

IR(ヌードル): 3350, 3200, 1770, 1640~1590, 1510  $\text{cm}^{-1}$

NMR( $D_2O$ ,  $\delta$ ): 3.15 および 3.65 (2H, ABq,  $J=18Hz$ ), 4.04 (3H, s), 5.2~5.4 (2H, m), 5.23 (1H, d,  $J=5Hz$ ), 5.85 (1H, d,  $J=5Hz$ ), 7.6~7.7 (2H, m), 8.0~8.1 (1H, m), 8.2 (1H, m)

実施例3

7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド)セファロスボラン酸ナトリウム塩(シン異性体)(12.0g)、3-メチルピリジン(4.68g)、ヨウ化ナトリウム(4.44g)、磷酸

IR(ヌードル): 3650~3100, 1770, 1670, 1640~1610, 1520  $\text{cm}^{-1}$

NMR( $D_2O$ ,  $\delta$ ): 2.52 (3H, s), 3.15 および 3.65 (2H, ABq,  $J=18Hz$ ), 4.02 (3H, s), 5.27 (1H, d,  $J=5Hz$ ), 5.25 および 5.55 (2H, ABq,  $J=14Hz$ ), 5.87 (1H, d,  $J=5Hz$ ), 7.73~8.10 (1H, m), 8.23~8.50 (1H, m), 8.63~8.83 (1H, m)

実施例4

上記の実施例と同様にして次の化合物を得る。

(1) 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド)-3-(4-メチル-1-ピリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン異性体)。mp 155~160°C(分解)。

IR(ヌードル): 3650~3100, 1770, 1660, 1640, 1610, 1520  $\text{cm}^{-1}$

NMR( $D_2O$ ,  $\delta$ ): 2.63 (3H, s), 3.15 および 3.67 (2H, ABq,  $J=18Hz$ ), 4.03 (3H, s), 5.27 (1H, d,  $J=5Hz$ ), 5.22 および 5.55 (2H,

特開昭58-41887(8)

ABq, J=14Hz), 585(1H, d, J=5Hz),  
7.83(2H, d, J=7Hz), 8.73(2H, d, J=7Hz)

(2) 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(3-エチル-1-ピリジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレート(シン異性体)。mp 160~165°C(分解)。  
IR(ヌジョール): 3300, 3150, 1770, 1670, 1610, 1530, 1285, 1140, 1040cm⁻¹  
NMR(D₂O, δ): 1.30(3H, t, J=7Hz), 2.92(2H, q, J=7Hz), 3.22および 3.68(2H, ABq, J=18Hz), 4.05(3H, s), 5.28(1H, d, J=5Hz), 5.28および 5.58(2H, ABq, J=14Hz), 5.88(1H, d, J=5Hz), 7.82~8.15(1H, m), 8.30~8.57(1H, m), 8.63~8.90(2H, m)

(3) 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(3-エチル-1-ピリジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレート(シン異性体)。mp 150~155°C(分解)。

q, J=7Hz), 5.30(1H, d, J=5Hz), 5.57(2H, m), 5.90(1H, d, J=5Hz), 7.63~8.30(2H, m), 8.33~8.70(1H, m), 8.85(1H, d, J=6Hz)

(5) 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-[2-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピリジニオメチル]-3-セフエム-4-カルボキシレート(シン異性体)。mp 160~165°C(分解)。  
IR(ヌジョール): 3650~3100, 1770, 1660, 1620, 1530, 1280, 1180, 1140, 1040cm⁻¹  
NMR(D₂O, δ): 1.32(3H, t, J=7Hz), 3.15および 3.62(2H, ABq, J=18Hz), 3.43(2H, t, J=6Hz), 4.07(2H, t, J=6Hz), 4.40(2H,

アミド]-3-(2-メチル-1-ピリジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレート(シン異性体)。mp 150~154°C(分解)。  
IR(ヌジョール): 3650~3100, 1770, 1670, 1630, 1610, 1530, 1290, 1150, 1040cm⁻¹  
NMR(D₂O, δ): 2.83(3H, s), 3.15および 3.57(2H, ABq, J=18Hz), 4.05(3H, s), 5.27(1H, d, J=5Hz), 5.28および 5.57(2H, ABq, J=14Hz), 5.87(1H, d, J=5Hz), 7.68~8.00(2H, m), 8.17~8.57(1H, m), 8.72(1H, d, J=6Hz),

(7) 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(3-(3-ヒドロキシプロピル)-1-ピリジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレート(シン異性体)。mp 160~165°C(分解)。  
IR(ヌジョール): 3250, 3150, 1770, 1670, 1530, 1280, 1140, 1060, 1040cm⁻¹  
NMR(D₂O, δ): 1.30(3H, t, J=7Hz), 1.73~

2.27(2H,m), 2.70~3.13(2H,m), 3.15 および 3.65(2H,ABq,J=18Hz), 3.63(2H,t,J=7Hz), 4.33(2H,q,J=7Hz), 5.30(1H,d,J=5Hz), 5.28 および 5.58(2H,ABq,J=14Hz), 5.88(1H,d,J=5Hz), 7.77~8.10(1H,m), 8.40(1H,ブロード d,J=8Hz), 8.75(1H,d,J=5Hz), 8.80(1H,s)。

(8) 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-[4-(1-ヒドロキシエチル)-1-ピリジニオメチル]-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン異性体)。mp 155~160°C(分解)。

IR(ヌジョール): 3250, 3150, 1770, 1660, 1640, 1610, 1520, 1280, 1150, 1100, 1040 cm<sup>-1</sup>

NMR(D<sub>2</sub>O, δ): 1.33(3H,t,J=7Hz), 1.60(3H,d,J=7Hz), 3.20 および 3.73(2H,ABq,J=18Hz), 4.40(2H,q,J=7Hz), 5.03~5.50(1H,m), 5.33(1H,d,J=5Hz), 5.30

アミド]-3-(3-クロロ-1-ピリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン異性体)。mp 145~150°C(分解)。

IR(ヌジョール): 3270, 3170, 1770, 1660, 1610, 1525, 1490 cm<sup>-1</sup>

NMR(D<sub>2</sub>O, δ): 3.25 および 3.68(2H,ABq,J=18Hz), 4.07(3H,s), 5.28(1H,d,J=5Hz), 5.37 および 5.62(2H,ABq,J=14Hz), 5.88(1H,d,J=5Hz), 7.90~8.23(1H,m), 8.50~8.77(1H,m), 8.85~9.08(1H,m), 9.18(1H,ブロード s)

(10) 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(3,5-ジメチル-1-ピリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン異性体)。mp 146~150°C(分解)。

IR(ヌジョール): 3400, 3300, 3200, 1770, 1665, 1610, 1530 cm<sup>-1</sup>

NMR(D<sub>2</sub>O, δ): 2.48(6H,s), 3.22 および 3.55(2H,ABq,J=18Hz), 4.03(3H,s), 5.25

### 特開昭58-41887(9)

および 5.62(2H,ABq,J=14Hz), 5.93(1H,d,J=5Hz), 8.08(2H,d,J=7Hz), 8.93(2H,d,J=7Hz)

(9) 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-[3-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピリジニオメチル]-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン異性体)。mp 155~160°C(分解)。

IR(ヌジョール): 3250, 3170, 1770, 1660, 1610, 1550 cm<sup>-1</sup>

NMR(D<sub>2</sub>O, δ): 1.28(3H,t,J=7Hz), 3.07(2H,t,J=6Hz), 3.23 および 3.57(2H,ABq,J=18Hz), 3.90(2H,t,J=6Hz), 4.32(2H,q,J=7Hz), 5.27(1H,d,J=5Hz), 5.35 および 5.53(2H,ABq,J=14Hz), 5.87(1H,d,J=5Hz), 7.83~8.17(1H,m), 8.33~8.60(1H,m), 8.70~8.97(2H,m)

(10) 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセト

(1H,d,J=5Hz), 5.28 および 5.43(2H,ABq,J=14Hz), 5.85(1H,d,J=5Hz), 8.15(1H,s), 8.60(2H,s)

(11) 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-[3-(3-ヒドロキシプロビル)-1-ピリジニオメチル]-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン異性体)。mp 163~167°C(分解)。

IR(ヌジョール): 3250, 3150, 1770, 1660, 1610, 1525 cm<sup>-1</sup>

NMR(D<sub>2</sub>O, δ): 1.7~2.23(2H,m), 2.73~3.17(2H,m), 3.25 および 3.60(2H,ABq,J=18Hz), 3.63(2H,t,J=7Hz), 4.05(3H,s), 5.27(1H,d,J=5Hz), 5.37 および 5.53(2H,ABq,J=14Hz), 5.87(1H,d,J=5Hz), 7.80~8.17(1H,m), 8.23~8.60(1H,m), 8.67~8.93(2H,m)

(12) 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]

特開昭58-41887(10)

-3-(3-オキサロアミノ-1-ピリジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレート(シン異性体), mp 108.5~117.5°C.

IR(ヌクレル): 3250, 1770, 1660, 1590, 1530, 1180, 1145, 1040 cm<sup>-1</sup>

NMR(D<sub>2</sub>O, δ): 1.33(3H, t, J=7Hz), 3.15および3.73(2H, ABq, J=18Hz), 4.35(2H, q, J=7Hz), 5.22(1H, d, J=5Hz), 5.32および5.70(2H, ABq, J=14Hz), 5.92(1H, d, J=5Hz), 8.05(1H, m), 8.45(1H, m), 8.75(1H, m), 9.53(1H, m)

(4) 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(3-ホルムアミドメチル-1-ピリジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレート(シン異性体), mp 157~161°C(分解)。

IR(ヌクレル): 3250, 3200, 3050, 1775, 1660, 1610, 1530, 1350, 1285, 1140, 1060, 1035 cm<sup>-1</sup>

アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(3,5-ジメチル-1-ピリジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレート(シン異性体), mp 198~203°C(分解)。

IR(ヌクレル): 3250, 3160, 1770, 1665, 1610, 1525, 1290, 1170, 1150, 1060, 1010 cm<sup>-1</sup>

NMR(D<sub>2</sub>O, δ): 2.48(6H, s), 3.15および3.60(2H, ABq, J=18Hz), 4.7~4.9(2H, m), 5.25(1H, d, J=5Hz), 4.9~5.7(4H, m), 5.75~6.40(1H, m), 5.87(1H, d, J=5Hz), 8.15(1H, s), 8.57(2H, s)

(4) 7-[2-(2-プロピルオキシイミノ)-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(3,5-ジメチル-1-ピリジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレート(シン異性体), mp 175~180°C(分解)。

IR(ヌクレル): 3400, 3250, 3050, 2110,

NMR(D<sub>2</sub>O, δ): 1.30(3H, t, J=7Hz), 3.15および3.62(2H, ABq, J=18Hz), 4.30(2H, q, J=7Hz), 4.62(2H, s), 5.25(1H, d, J=5Hz), 5.30および5.57(2H, ABq, J=14Hz), 5.85(1H, d, J=5Hz), 8.00(1H, dd, J=6および8Hz), 8.20(1H, s), 8.45(1H, d, J=8Hz), 8.85(1H, d, J=6Hz), 8.89(1H, s)

(4) 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(4-アミノ-1-ピリジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレート(シン異性体), mp 165~175°C(分解)。

IR(ヌクレル): 3300, 3150, 1770, 1650, 1600, 1530, 1160, 1035 cm<sup>-1</sup>

NMR(D<sub>2</sub>O, δ): 1.32(3H, t, J=7Hz), 3.15および3.65(2H, ABq, J=18Hz), 4.35(2H, q, J=7Hz), 5.00(2H, ブロード s), 5.26(1H, d, J=5Hz), 5.88(1H, d, J=5Hz), 6.94(2H, d, J=7Hz), 8.08(2H, d, J=7Hz)

(4) 7-[2-アリルオキシイミノ-2-(5-

1775, 1660, 1610, 1530 cm<sup>-1</sup>

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O, δ): 2.47(6H, s), 3.43(1H, t, J=2Hz), 3.12および3.45(2H, ABq, J=18Hz), 4.73(1H, d, J=2Hz), 5.03(1H, d, J=5Hz), 5.17および5.52(2H, ABq, J=14Hz), 5.68(1H, d, J=5Hz), 8.23(1H, s), 9.00(2H, s)

(4) 7-[2-アリルオキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(3-エチル-1-ピリジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレート(シン異性体), mp 195~200°C(分解)。

IR(ヌクレル): 3270, 3160, 1770, 1665, 1610, 1530, 1280, 1145, 1060 cm<sup>-1</sup>

NMR(D<sub>2</sub>O, δ): 1.28(3H, t, J=7Hz), 2.86(2H, q, J=7Hz), 3.17および3.58(2H, ABq, J=18Hz), 4.6~4.8(2H, m), 5.25(1H, d, J=5Hz), 5.1~5.8(4H, m), 5.90(1H, d, J=5Hz), 5.8~6.5(1H, m), 7.8~8.1(1H, m), 8.2~8.6(1H, m), 8.7~8.9(1H, m), 8.80(1H, s)

特開昭58-41887(11)

IR(ヌジョール): 3500, 3170, 1770, 1670, 1610,  
 $1525, 1290, 1170, 1060, 1030 \text{cm}^{-1}$   
 NMR( $D_2O, \delta$ ): 1.8~2.6(4H.m), 2.42(6H.s),  
 3.08 および 3.50(2H, ABq, J=17Hz), 4.95  
 (1H.m), 5.05~5.62(2H.m), 5.15(1H.d,  
 J=5Hz), 5.77(1H.d, J=5Hz), 5.85~6.12  
 (2H.m), 8.10(1H, プロード s), 8.50(2H,  
 プロード s)

(1) 7-(2-(2-シクロヘンタン-1-イル  
 オキシイミノ)-2-(5-アミノ-1,2,4-チ  
 アジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-  
 (3-エチル-1-ピリジニオメチル)-3-セ  
 フエム-4-カルボキシレート(シン異性体),  
 mp 151~158°C(分解)。

IR(ヌジョール): 3300, 3200, 1765, 1660,  
 1610, 1525, 1280, 1140, 1060, 1030  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR( $D_2O+アセト- $d_6, \delta$ ): 1.30(3H.t, J=7Hz),  
 1.80~2.60(4H.m), 2.92(2H.q, J=7Hz),  
 3.17 および 3.63(2H, ABq, J=18Hz), 4.67~  
 6.27(5H.m), 5.21(1H.d, J=5Hz), 5.85$

(1) 7-(2-(2-シクロヘンタン-1-イル  
 オキシイミノ)-2-(5-アミノ-1,2,4-チ  
 アジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-  
 (3-エチル-1-ピリジニオメチル)-3-  
 セフエム-4-カルボキシレート(シン異性体)。

(1H.d, J=5Hz), 8.02(1H, dd, J=6 および  
 8Hz), 8.47(1H, d, J=8Hz), 8.95(2H.m)

(2) 7-(2-エトキシイミノ)-2-(5-アミ  
 ノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセト  
 アミド]-3-(4-アセチル-1-ピリジニオ  
 メチル)-3-セフエム-4-カルボキシレート  
 (シン異性体), mp 150~155°C(分解)。  
 IR(ヌジョール): 3300, 1780, 1700, 1660,  
 1610, 1530  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR( $D_2O, \delta$ ): 1.30(3H.t, J=7Hz), 2.80(3H.s),  
 3.27 および 3.63(2H, ABq, J=18Hz), 4.33  
 (2H.q, J=7Hz), 5.28(1H.d, J=4Hz),  
 5.43 および 5.67(2H, ABq, J=14Hz),  
 5.90(1H.d, J=4Hz), 8.47(2H.d, J=7Hz),  
 9.20(2H.d, J=7Hz)

(3) 7-(2-エトキシイミノ)-2-(5-アミ  
 ノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセト  
 アミド]-3-(4-ヒドロキシイミノメチル  
 -1-ピリジニオメチル)-3-セフエム-4-カ  
 ルボキシレート(シン異性体)。

IR(ヌジョール): 3300, 3150, 1775, 1670,

1610, 1520  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR( $D_2O+DCl, \delta$ ): 1.38(3H.t, J=7Hz),  
 3.50 および 3.83(2H, ABq, J=18Hz),  
 4.45(2H.q, J=7Hz), 5.40(1H.d, J=4Hz),  
 5.47 および 5.87(2H, ABq, J=14Hz), 5.97  
 (1H.d, J=4Hz), 8.25(2H.d, J=7Hz),  
 8.40(1H.s), 8.95(2H.d, J=7Hz)

(4) 7-(2-アリルオキシイミノ)-2-(5-  
 アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ア  
 セトアミド]-3-(2,4-ジメチル-1-ピリ  
 ジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシ  
 レート(シン異性体), mp 115~117°C  
 (分解)。

IR(ヌジョール): 3280, 3180, 1760, 1675, 1635,  
 1610, 1520  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR( $D_2O, \delta$ ): 2.59(3H.s), 2.78(3H.s), 3.20  
 および 3.50(2H, ABq, J=18Hz), 4.81(2H.  
 d, J=6Hz), 5.27 および 5.55(2H, ABq,  
 J=14Hz), 5.28(1H.d, J=5Hz), 5.93

特開昭58-41887(12)

IR(ヌジョール): 3280, 3150, 1770, 1665,  
 $1635, 1610, 1525\text{cm}^{-1}$   
 NMR( $D_2O, \delta$ ): 2.43(3H, s), 2.55(3H, s), 3.20  
 および 3.60(2H, ABq, J=18Hz), 4.05(3H, s),  
 5.26(1H, d, J=5Hz), 5.22 および 5.47(2H,  
 ABq, J=14Hz), 5.87(1H, d, J=5Hz),  
 7.6~8.0(1H, m), 8.3~8.8(2H, m)  
 別 7-(2-アリルオキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド)-3-(3-メチル-1-ビリジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレート(シン異性体), mp 115~117°C(分解)。  
 IR(ヌジョール): 3300, 3160, 1770, 1670, 1610,  
 $1530\text{cm}^{-1}$   
 NMR( $D_2O, \delta$ ): 2.56(3H, s), 3.20 および 3.40  
 (2H, ABq, J=18Hz), 4.80(2H, d, J=6Hz),  
 5.30(1H, d, J=5Hz), 5.1~5.8(4H, m),  
 5.92(1H, d, J=5Hz), 5.8~6.5(1H, m),  
 7.8~8.9(4H, m)  
 別 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド)-3-(3,4-ジメチル-1-ビリジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレート(シン異性体), mp 157~161°C(分解)。  
 IR(ヌジョール): 3270, 3160, 1770, 1670,  
 $1635, 1610, 1520\text{cm}^{-1}$   
 NMR( $D_2O, \delta$ ): 2.33(3H, s), 2.54(3H, s),  
 3.20 および 3.63(2H, ABq, J=18Hz),  
 4.80(2H, d, J=6Hz), 5.30(1H, d, J=5Hz),  
 5.1~5.8(4H, m), 5.92(1H, d, J=5Hz),  
 5.8~6.5(1H, m), 7.81(1H, d, J=7Hz),  
 $1600, 1540\text{cm}^{-1}$   
 NMR( $DMSO-d_6+D_2O, \delta$ ): 1.20(3H, t, J=7Hz),  
 3.0~3.6(2H, m), 4.18(2H, q, J=7Hz), 5.1~  
 5.9(2H, m), 5.17(1H, d, J=5Hz), 5.77(1H,  
 d, J=5Hz), 7.9~8.2(1H, m), 8.48(1H, s),  
 8.5~8.7(1H, m), 8.9~9.1(1H, m), 9.4~9.7  
 (1H, m)  
 別 7-(2-(2-プロピニルオキシイミノ)-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド)-3-(3-ホルムアミド-1-ビリジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレート(シン異性体), mp 163~168°C(分解)。  
 IR(ヌジョール): 3400~3100, 1770, 1670,  
 $1610, 1560\sim 1500\text{cm}^{-1}$   
 NMR( $DMSO-d_6+D_2O, \delta$ ): 3.05(1H, t, J=2Hz),  
 3.15 および 3.70(2H, ABq, J=18Hz),  
 4.87(2H, d, J=2Hz), 5.23(1H, d, J=5Hz),  
 5.27 および 5.63(2H, ABq, J=14Hz), 5.84  
 (1H, d, J=5Hz), 7.9~8.1(1H, m), 8.42

(1H, d, J=5Hz), 5.1~5.6(2H, m), 5.7~6.3  
 (1H, m), 7.5~7.9(2H, m), 8.60(1H, d, J=7Hz)  
 7-H-(2-アリルオキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド)-3-(3-メチル-1-ビリジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレート(シン異性体), mp 115~117°C(分解)。  
 IR(ヌジョール): 3300, 3160, 1770, 1670, 1610,  
 $1530\text{cm}^{-1}$   
 NMR( $D_2O, \delta$ ): 2.56(3H, s), 3.20 および 3.40  
 (2H, ABq, J=18Hz), 4.80(2H, d, J=6Hz),  
 5.30(1H, d, J=5Hz), 5.1~5.8(4H, m),  
 5.92(1H, d, J=5Hz), 5.8~6.5(1H, m),  
 7.8~8.9(4H, m)  
 別 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド)-3-(3,4-ジメチル-1-ビリジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレート(シン異性体), mp 157~161°C(分解)。  
 IR(ヌジョール): 3270, 3160, 1770, 1670,  
 $1635, 1610, 1520\text{cm}^{-1}$   
 NMR( $D_2O, \delta$ ): 2.33(3H, s), 2.54(3H, s),  
 3.20 および 3.63(2H, ABq, J=18Hz),  
 4.80(2H, d, J=6Hz), 5.30(1H, d, J=5Hz),  
 5.1~5.8(4H, m), 5.92(1H, d, J=5Hz),  
 5.8~6.5(1H, m), 7.81(1H, d, J=7Hz),  
 $1600, 1540\text{cm}^{-1}$   
 NMR( $DMSO-d_6+D_2O, \delta$ ): 1.20(3H, t, J=7Hz),  
 3.0~3.6(2H, m), 4.18(2H, q, J=7Hz), 5.1~  
 5.9(2H, m), 5.17(1H, d, J=5Hz), 5.77(1H,  
 d, J=5Hz), 7.9~8.2(1H, m), 8.48(1H, s),  
 8.5~8.7(1H, m), 8.9~9.1(1H, m), 9.4~9.7  
 (1H, m)  
 別 7-(2-(2-プロピニルオキシイミノ)-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド)-3-(3-ホルムアミド-1-ビリジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレート(シン異性体), mp 163~168°C(分解)。  
 IR(ヌジョール): 3400~3100, 1770, 1670,  
 $1610, 1560\sim 1500\text{cm}^{-1}$   
 NMR( $DMSO-d_6+D_2O, \delta$ ): 3.05(1H, t, J=2Hz),  
 3.15 および 3.70(2H, ABq, J=18Hz),  
 4.87(2H, d, J=2Hz), 5.23(1H, d, J=5Hz),  
 5.27 および 5.63(2H, ABq, J=14Hz), 5.84  
 (1H, d, J=5Hz), 7.9~8.1(1H, m), 8.42

(1H,s), 8.3~8.8(2H,m), 9.4~9.5(1H,m)  
 61 7-[2-(2-アロピニルオキシイミノ)-  
 -2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-  
 3-イル)アセトアミド]-3-(3-アミノ-  
 1-ピリジニオメチル)-3-セフエム-4-カル  
 ボキシレート(シン異性体), mp 158~170  
 °C(分解)。  
 IR(ヌジョール): 3350~3150, 1770, 1660~1590,  
 1510 cm<sup>-1</sup>  
 NMR(D<sub>2</sub>O, δ): 3.15 および 3.67(2H, ABq, J=18Hz  
 4.90(2H,s), 5.0~5.6(2H,m), 5.28(1H,d,  
 J=5Hz), 5.88(1H,d, J=5Hz), 7.6~7.7  
 (2H,m), 8.0~8.2(2H,m)  
 62 7-[2-カルボキシメトキシイミノ-2-(  
 5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)  
 アセトアミド]-3-(3-ホルムアミド-  
 1-ピリジニオメチル)-3-セフエム-4-カル  
 ボキシレート(シン異性体), mp 165~  
 170°C(分解)。  
 IR(ヌジョール): 3400~3100, 1770, 1670,

ノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセト  
 アミド]-3-(3-ヒドロキシメチル-1-ピ  
 リジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキ  
 シレート(シン異性体), mp 164~168°C  
 (分解)。  
 IR(ヌジョール): 3650~3100, 1770, 1660,  
 1610, 1530, 1510 cm<sup>-1</sup>  
 NMR(D<sub>2</sub>O, δ): 3.18 および 3.72(2H, ABq, J=18Hz), 4.07(3H,s), 4.70(2H,s), 5.32(1H,d, J=5Hz), 5.32 および 5.65(2H, ABq, J=14Hz), 5.92(1H,d, J=5Hz), 8.13(1H,m), 8.57(1H,m), 8.70(1H,m), 8.95(1H,ブロード s)  
 63 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミ  
 ノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセト  
 アミド]-3-[4-(3-ヒドロキシプロピル)  
 -1-ピリジニオメチル]-3-セフエム-4-  
 カルボキシレート(シン異性体), mp 115~  
 120°C(分解)。  
 IR(ヌジョール): 3400~3100, 1770, 1660,

1630~1590, 1560, 1530, 1505 cm<sup>-1</sup>  
 NMR(D<sub>2</sub>O, δ): 3.15 および 3.71(2H, ABq, J=18Hz), 4.73(2H,s), 5.26(1H,d, J=5Hz), 5.27 および 5.65(2H, ABq, J=14Hz), 5.87(1H,d, J=5Hz), 7.9~8.1(1H,m), 8.42(1H,s), 8.3~8.8(2H,m), 9.4~9.5(1H,m)  
 64 7-[2-カルボキシメトキシイミノ-2-(  
 5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)  
 アセトアミド]-3-(3-アミノ-1-ピ  
 リジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキ  
 シレート(シン異性体), mp 175~185°C  
 (分解)。  
 IR(ヌジョール): 3350, 3200, 1770, 1670~  
 1590, 1510, 1230 cm<sup>-1</sup>  
 NMR(D<sub>2</sub>O+NaHCO<sub>3</sub>, δ): 3.17 および 3.61(2H, ABq, J=18Hz), 4.68(2H,s), 5.25(2H, ブロード s), 5.33(1H,d, J=5Hz), 5.90(1H,d, J=5Hz), 7.7(2H,m), 8.1(1H,m), 8.21(1H,m)  
 65 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミ  
 ノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセト  
 アミド]-3-(3-カルボキシ-1-ピリジニ  
 オメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレ  
 ト(シン異性体), mp 159~166°C(分解)。  
 IR(ヌジョール): 3300, 3150, 3050, 1770,  
 1670, 1630, 1520 cm<sup>-1</sup>  
 NMR(D<sub>2</sub>O, δ): 2.00(2H,m), 3.00(2H,t, J=6.5Hz), 3.0~3.8(2H,m), 3.62(2H,t, J=6.5Hz), 4.02(3H,s), 5.21 および 5.53(2H, ABq, J=15Hz), 5.23(1H,d, J=5Hz), 5.84(1H,d, J=5Hz), 7.87(2H, d, J=7Hz), 8.74(2H,d, J=7Hz)  
 66 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-アミ  
 ノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセト  
 アミド]-3-(3-カルボキシ-1-ピリジニ  
 オメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレ  
 ト(シン異性体), mp 159~166°C(分解)。  
 IR(ヌジョール): 3300, 3150, 3050, 1770,  
 1670, 1630, 1520 cm<sup>-1</sup>  
 NMR(D<sub>2</sub>O, δ): 1.27(3H,t, J=7Hz), 3.25 およ  
 び 3.70(2H,ABq, J=18Hz), 4.32(2H,q, J=7Hz); 5.28(1H,d, J=5Hz), 5.38 および 5.73(2H,ABq, J=14Hz), 5.88(1H,d, J=5Hz), 8.15(1H,m), 9.03(2H,m), 9.40(1H,ブロード s)

(b) 7-(2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド)-3-(4-ホルムアミド-1-ピリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン異性体), mp 158~165°C(分解)。

IR(ヌジョール): 3280, 3160, 1770, 1710,

1660, 1630, 1600, 1530, 1515 cm<sup>-1</sup>

NMR(D<sub>2</sub>O, δ): 1.50(3H, t, J=7Hz), 3.15および3.67(2H, ABq, J=18Hz), 4.30(2H, q, J=7Hz), 5.1~5.5(3H, m), 5.85(1H, d, J=5Hz), 7.97(2H, d, J=7Hz), 8.67(1H, プロード s), 8.75(2H, d, J=7Hz)

#### 実施例5

7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド)-3-(3,5-ジメチル-1-ピリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン異性体)(50mg)の粉末を水(25ml)に溶解し、冷蔵庫にて数日間放置する。生ずる結

晶を集めて結晶種として用いる。

7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド)-3-(3,5-ジメチル-1-ピリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン異性体)(1.58g)を水(1.6 ml)に溶解した溶液に、先に得た標準品の結晶を結晶種として加え、冷蔵庫内にて一夜放置する。生ずる結晶を沪取し、冷水で洗浄し、乾燥して無色結晶の7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド)-3-(3,5-ジメチル-1-ピリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン異性体)(370mg)を得る。

実施例5と同様にして、上記の実施例のその他の化合物の結晶形を得る。

出願人 藤沢薬品工業株式会社

代理人井理士 青木高



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**